

審査の結果の要旨

氏名 関根章博

関根章博は「医薬生物活性化合物の触媒的不斉合成を指向した新規不斉反応触媒の開発」のプロジェクトのもと、以下の2点を主に達成した。

(1) 4-Demethoxydaunomycin の触媒的不斉合成

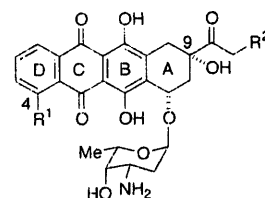
Daunomycin (1)や adriamycin (2)に代表されるアントラサイクリン系抗生物質はこれまでに強い抗癌活性を発現することことが報告されている。しかしながら同時に強い心臓毒性を有しており、副作用を低減するために多くのアナログ分子が合成されてきた。Daunomycin (1)の 4-demethoxy アナログである 4-demethoxydaunomycin (3)は抗癌活性の高さに比べ副作用が少ないことから臨床への応用が期待されており、これまで不斉合成を含む種々の合成法が報告されている。アントラサイクリン系化合物の抗癌活性は9位の炭素の立体配置に強く依存することが知られており、より効率的な合成のためには触媒的不斉反応を鍵工程とする合成法の開発が求められてきたものの、これまでほとんどその報告はされていなかった。この背景のもと、関根は 4-demethoxydaunomycin (3)のより効率的な触媒的不斉合成法の開発を達成すべく、Danishefsky らが報告している合成ルートの鍵中間体である **4** (Scheme 2) を、エポキシドの触媒的不斉開環反応により合成することを計画した。

対称エポキシドから触媒的不斉反応を用いて光学活性アリルアルコールを合成する方法として種々検討の結果、最終的にエポキシド **5** をアニシジン **6** により開環して光学活性アミノアルコール **7** を得て

ヨウ化メチルにより四級アンモニウム塩に変換後、ホフマン脱離反応により

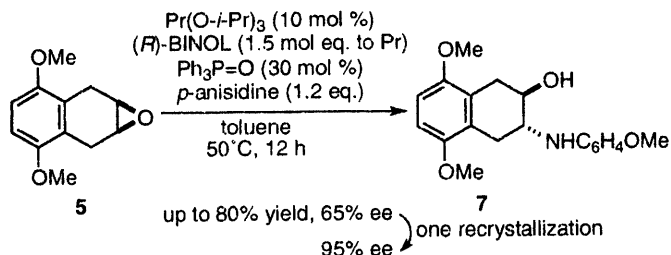
光学活性アリルアルコール **8** を合成する方法を採用した (Scheme 2)。当初アミンの強い塩基性のためにルイス酸金属の配位場を占めて触媒を失活させることが問題点として考えられたが、希土類元素はその強いルイス酸性と配位場を多く持つという特性からこの問題を克服できると期待し、ルイス酸として希土類イソプロポキシド、不斉配位子として BINOL の組み合わせについてシクロヘキセンオキシドを基質として反応条件の最適化を試みた。その結果、金属としてランタンあるいはプラセオジウムを用いたときに不斉収率は若干低かったものの、β-アミノアルコールが収率よく光学活性体として得られることがわかった。また配位性のアディティブの効果について検討したところトリフェニルホスフィンオキシドを添加した時に若干の化学収率あるいは不斉収率の向上がみられた。そこで今回の 4-demethoxydaunomycin (3)の合成の基質であるエポキシド **5** について *p*-アニシジンによる開環反応を行ったところ、最高 80%収率、65% ee で目的のアミノアルコール **7** が得られた。(Scheme 1) このアミノアルコール **7** は一回の再結晶により 95% ee まで光学純度を高めることができた。

ほぼ光学的に純粋なアミノアルコール **7** はヨウ化メチルにより四級アンモニウム塩に変換した後、*n*-ブチルリチウムで処理することにより若干の ee の低下はみられたものの、アリルアルコール **8** を 90% ee で与えた (Scheme 2)。アリルアルコール **8** はメタノール中酢酸水銀と反応させたところ、基質の水酸基の立体電子効果により水銀が立体選択的にオレフィンに付加しメタノールによるオキシ水銀化反応が進行した。さらに反応溶液を水素化ホ



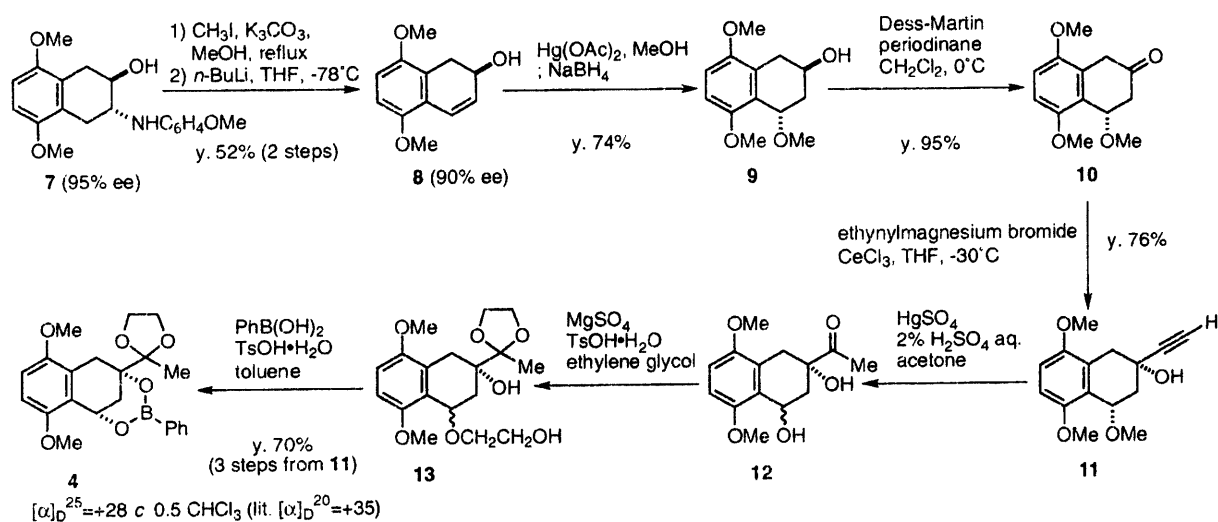
- 1: R¹=OMe, R²=H (daunomycin)
- 2: R¹=OMe, R²=OH (adriamycin)
- 3: R¹=H, R²=H (4-demethoxydaunomycin)

Figure 1. Structure of selected anthracycline antibiotics



Scheme 1. Catalytic asymmetric ring opening reaction of **5** with *p*-anisidine.

ウ素ナトリウムで処理することでβ-メトキシアルコール **9** がジアステレオ選択的に得られた。β-メトキシアルコール **9** に対し Dess-Martin 試薬による酸化を行い、得られたケトン **10** に塩化セリウム存在下アセチレンの付加を行ったところ、このステップにおいても完全にジ

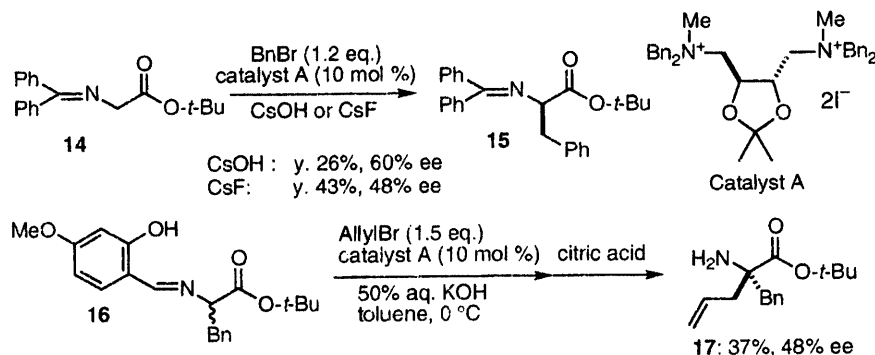


Scheme 2. Synthesis of the key intermediate **4**

アステレオ選択的に反応が進行し、9位の炭素上の置換基が望みの立体配置をとる化合物 **11** を得ることができた。化合物 **11** にその後の骨格上の官能基変換を行うことで、三工程で目的の絶対配置を持つ文献既知の合成鍵中間体ベンゼンポロネート **4** の合成に成功した。

(2) 新規相間移動触媒の設計とアルキル化反応によるα-アミノ酸の合成

α-アミノ酸は生体内でタンパク質やペプチドの構成成分として重要なだけでなく、医薬品原料としても用いられるため、特に非天然型のα-アミノ酸の触媒的不斉合成のための触媒的不斉反応の開発が求められてきた。これまでいくつかのアプローチが報告されてきており、



Scheme 3. Design of the phase transfer catalyst and application to the reaction (alkylation)

不斉相間移動触媒を用いてアルキル化反応等により合成する方法は、触媒が安定で取り扱いやすく、金属を含まないことから環境に及ぼす影響が少ないことが大きな利点としてあげられる。今回、関根は基質の適用範囲を広げるべく Scheme 3 に示すように新規に相間移動触媒 **A** を設計しアルキル化反応に適用した。この触媒は原料に酒石酸を用いており、両鏡像体が比較的安価に手に入ることで、C₂対称な構造をしているため構造計算の結果から、より広い範囲の基質で面選択が可能になると期待された。まずこれまでに多くのグループにより検討された基質 **14** を用いてベンジル化反応に付したところ、塩基として固体の水酸化セシウムまたはフッ化セシウムを用いた時に 48-60% ee と中程度の不斉収率で目的のベンジル化体 **15** が得られた。さらに、アルドイミンを原料とする α, αジアルキルアミノ酸の合成を検討した結果、イミン部位の芳香環上のオルト位に水酸基を有する基質 **16** を原料に用いた時不斉収率に有意な向上が見られ、四置換不斉炭素が 48% ee で構築できることを明らかにした。

以上の研究成果は、有機合成化学、触媒化学、薬学の分野に広く貢献するものであり、博士(薬学)の学位に値するものと判定した。